

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128770- -00014-0000

Fecha: 2012-03-22 13:55:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF: Expediente No.

06-128.770

Patente de Invención:

**“FORMAS FARMACEUTICAS ORALES
CON LIBERACION CONTROLADA
CONTRA EL ABUSO QUE
CONTIENEN DIMETILAMNO, ETIL,
METIL Y PROPIL FENOL.”**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2005/006990**

Clasificación Internacional: **A61K31/515 y A61K3/55134**

Titular:

GRUNENTHAL GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No. 29 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 5 ENERO DE 2012

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 29, notificado por fijación en lista 5 de enero de 2012, me permito:

Manifestar

1. Titulo

El examinador sugiere modificar el titulo teniendo en cuenta que el mismo contiene el nombre químico del principio activo de la formulación en ingles. Teniendo en cuenta lo anterior el nuevo titulo es:

**“FORMAS FARMACEUTICAS ORALES CON LIBERACION
CONTROLADA CONTRA EL ABUSO QUE CONTIENEN
DIMETILAMNO, ETIL, METIL Y PROPIL FENOL”**

2. Modificaciones al Capitulo de Reivindicaciones

Teniendo en cuenta las observaciones expuestas por el examinador, en la acción oficial, se han corregido las reivindicaciones de forma que definan y precisen de manera clara y concisa el objeto y la materia reclamada. Adicionalmente, nos permitimos informar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones están enteramente sustentadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente, es decir no incluye materia nueva.

Con respecto a las modificaciones realizadas nos permitimos exponer lo siguiente:

Reivindicación 1

En examinador indica que se debe definir el polióxido de alquileno, el solicitante ha descrito el compuesto por “óxido de polietileno”, lo que se sustenta en el capitulo descriptivo.

Respecto al rango del peso molecular solicitado, el solicitante ha indicado un rango entre "1 a 15 millones g/mol", lo que se sustenta en el capitulo descriptivo y en la reivindicación original 14. Esta enmienda tiene sustento además en el ejemplo 1, en donde se indica que el polímero empleado es un óxido de polietileno con un peso molecular de 7 millones g/mol.

En cuanto a la sustancia opcional auxiliar (B), es decir, el plastificante y el antioxidante, se ha enmendado indicando explícitamente que el plastificante es un polietilenglicol y un listado de antioxidantes. Esta enmienda tiene sustento en el capitulo descriptivo.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-128770

Pagina 3 de 9

En cuanto a los materiales de liberación de matriz sostenida, se ha especificado un listado de compuestos, caracterizando los éteres de celulosa, los esteres de celulosa y las resinas, lo que se sustenta en el capítulo descriptivo.

Respecto al material de recubrimiento de liberación retardada, se ha enmendado la reivindicación 1 especificando el listado de poli(met)acrilatos, alquilcelulosas y ésteres de celulosa. (Sustento en el capítulo descriptivo). Respecto a los polivinil acetatos, el solicitante hace presente que éstos compuestos no requieren especificación adicional.

Adicionalmente se ha especificado el tipo de cera utilizada, haciendo explícito que corresponde a cera de abejas o cera de carnauba (acorde al capítulo descriptivo de la presente solicitud).

Con respecto a la objeción que realiza el examinador a la resistencia de rotura de la forma de dosificación no es una característica que defina la forma farmacéutica, el solicitante hace presente que esta propiedad no puede ser definida simplemente por los componentes y las características físicas y químicas de estos, sino que se debe indicar que las características físicas de la forma de dosificación corresponden a una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

Las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente solicitud se distinguen de las formas de dosificación convencionales en que, gracias a su resistencia a la rotura, no pueden ser pulverizadas, por ejemplo mediante molienda en un mortero.

Los comprimidos convencionales usualmente tienen una resistencia a la rotura muy por debajo de 200 N. Los procesos convencionales para la fabricación de forma farmacéutica no proporcionan una forma farmacéutica que presente una resistencia a la rotura de al menos 500 N. Esta propiedad es relevante y distintiva respecto de las formas de dosificación tradicionales.

En este sentido, es interesante observar que la fuerza fisiológica media de masticación es de aproximadamente 220 N, es decir, las formas convencionales de dosificación pueden ser masticadas espontáneamente, pero las formas farmacéuticas de la presente solicitud no pueden ser masticadas.

Además, cuando se aplica una aceleración de la gravedad de aproximadamente $9,81 \text{ m/s}^2$, 500 N corresponden a una fuerza gravitacional de más de 50 kg, es decir, la forma de dosificación farmacéutica según la solicitud puede soportar un peso de más de 50 kg.

Este hecho es comparable al diamante y al carbón, ya que si bien ambos tienen idéntica composición (carbono puro), difieren sustancialmente en sus propiedades mecánicas. No es simplemente debido a los componentes, sino el método de fabricación el que influye en las propiedades mecánicas.

Como ya fue señalado previamente en la respuesta a la acción oficial anterior, las formas de dosificación farmacéutica según la presente solicitud son típicamente termo formadas, por ejemplo, por extrusión en caliente, donde la fuerza y el calor se aplican durante cierto período de tiempo produciendo un aumento de resistencia a la rotura de al menos 500 N. En general, las formas de dosificación que tienen las propiedades deseadas se pueden obtener sólo si, durante la preparación de la dosis, los componentes están expuestos a una presión suficiente, una temperatura suficiente, durante un período de tiempo suficiente.

Así, independientemente del aparato utilizado, los protocolos del proceso deben ser adaptados a fin de satisfacer los criterios requeridos. Por lo tanto, la resistencia a la rotura es separable de la composición.

En cuanto a la objeción del examinador que no se especifican las proporciones de los ingredientes, el solicitante precisa que en la reivindicación 1 se indica que el contenido de los óxido de polialquileo (C) es de 35 a 99,9% en peso, basado en el peso total de la forma farmacéutica.

Reivindicación 2

Se ha enmendado la cláusula 2 eliminando la expresión "...y el principio activo".

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-128770

Página 5 de 9

Reivindicación 9

Se ha seleccionado un rango "de 1 a 15 millones g/mol" para remover la expresión "elevado", lo que es concordante respecto a la nueva cláusula 1.

Reivindicación 10

Se ha eliminado dicha cláusula, de acuerdo a lo sugerido por el Examinador.

Reivindicaciones 11, 12 y 13

Se han eliminado estas reivindicaciones, pues la materia contenida en ellas se ha incorporado en la nueva cláusula principal.

Reivindicación 14 (actual reivindicación 10)

De acuerdo a lo sugerido por el Examinador, se ha eliminado la expresión "preferentemente", y se han mantenido el rango máximo de peso, lo que tiene sustento en la memoria descriptiva.

Reivindicación 15 (actual reivindicación 11)

Se ha enmendado la nueva cláusula 11, eliminando las características de la cera.

Reivindicación 16

Se ha eliminado esta reivindicación, pues la materia contenida en ella se ha incorporado en la nueva cláusula principal.

Reivindicación 17

Se ha eliminado dicha cláusula, de acuerdo a lo sugerido por el Examinador.

Reivindicación 18

En vista de las enmiendas incluidas en la reivindicación 1, el solicitante ha decidido eliminar dicha cláusula.

Reivindicación 19 (actual reivindicación 12)

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-128770

Página 6 de 9

Se ha enmendado la expresión "adyuvante (B)" por "componente adicional", para diferenciar la expresión usada para referirse a los antioxidantes y plastificantes (Debidamente sustentado en la memoria descriptiva).

Reivindicaciones 21, 23, 24 y 25

Se han eliminado estas cláusulas del pliego de reivindicaciones, en vista de las enmiendas a las cláusulas precedentes y lo sugerido por el examinador.

Reivindicación 26 (actual reivindicación 15)

Se han indicado explícitamente los antagonistas opioides, lo que se sustenta en la página 13 de la memoria descriptiva.

Reivindicaciones 27 y 29 (actual reivindicaciones 1 y 17)

Han sido enmendadas de modo de retirar los elementos preferentes de la cláusula.

Reivindicación 28 y 30

Debido a que no se especifican los colorantes en la memoria descriptiva, se ha eliminado la reivindicación 28. La reivindicación 30 también ha sido eliminada por ser un resultado.

Reivindicación 31 (actual reivindicación 18)

Se ha enmendado la reivindicación indicando cada etapa del proceso de acuerdo a lo indicado en la memoria descriptiva.

Reivindicación 34

Dado que no existen antecedentes para sustentarla, ha sido eliminada del pliego.

Reivindicación 35

Se ha eliminado pues la forma farmacéutica se considerará como la definida en la cláusula 1 y sus reivindicaciones dependientes.

3. Del capítulo Descriptivo

En relación a las observaciones del examinador que considera que la invención no es divulgada en forma completa, el solicitante hace presente que la descripción contiene un ejemplo, donde la mezcla de ingredientes es calentada a 90 °C y comprimida por al menos 15 segundos. Si bien, la presión no es cuantificada, la presión aplicada durante la formación de tabletas es de alrededor de 1kN y de esa forma se puede inferir que la presión es superior a 1 kN.

La determinación de la Resistencia al quiebre puede ser determinada mediante metodologías de rutina, de modo que una persona versada en la materia podría deducir la temperatura, presión y tiempo requerido para alcanzar la resistencia al quiebre deseada.

No es posible determinar estas condiciones aplicables a todas las composiciones, debido a que además tales parámetros no son independientes entre sí. Por ejemplo, para algunas composiciones se podría utilizar una temperatura de 90 °C y 10 kN por 15 segundos mientras que para otra podría ser necesario usar 85 °C y 10 kN por 20 segundos.

Por lo tanto, en vista de estos argumentos y de las enmiendas al pliego de reivindicaciones y particularmente a la nueva cláusula 18, la descripción de la invención es reproducible para una persona versada en la materia.

Análisis de Patentabilidad - Novedad

En respuesta a la objeción por falta de novedad de la forma farmacéutica y del procedimiento para elaborarla en vista de **D4**, el solicitante hace presente que las formas de dosificación de acuerdo a la presente invención difieren de lo divulgado en D4 en que se administran una vez al día.

En D4 no hay sugerencia de que las formas sean administradas una vez al día, pues los perfiles de liberación de acuerdo a D4 indican que dicha composición puede ser administrada dos veces al día, pues la liberación de la

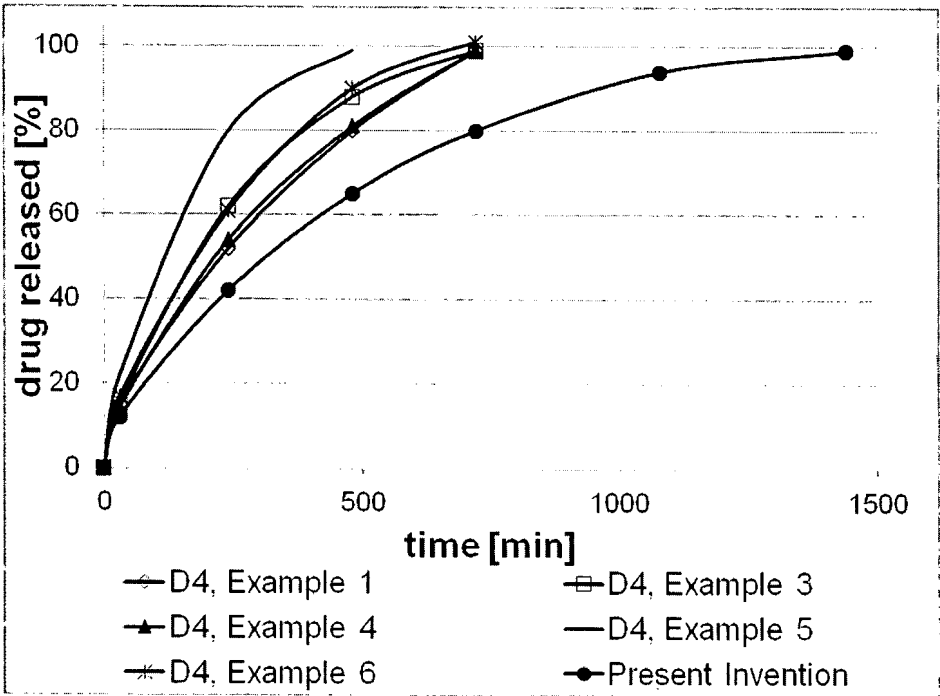
X

droga ocurre muy rápido, de modo que no es posible que sea administrada una vez al día.

Para reforzar este hecho, a continuación se presenta un perfil de liberación in vitro de acuerdo al ejemplo de la presente invención comparado con un perfil de acuerdo a una forma farmacéutica acorde al ejemplo de D4:

Tiempo	Cantidad liberada [%]					
	D4					Invencción
Ejemplo	1	3	4	5	6	1
30 min	15	15	14	22	17	12
120 min				50		
240 min	52	62	54	80	61	42
230 min				90		
480 min	80	88	81	99	90	65
720 min	99	99	99		101	80
1080 min						94
1440 min						99

Estos resultados experimentales se presentan gráficamente a continuación:



Así, la composición de acuerdo a **D4** libera la totalidad del compuesto activo tras 12 hrs (720 min) y por lo tanto no es apropiada para su administración una vez al día. Del mismo modo se muestra que la forma farmacéutica de la

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-128770

Pagina 9 de 9

presente invención ha liberado el total del compuesto activo después de 24 hrs (1440 min).

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

Anexo:

Nuevo capítulo reivindicatorio.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con la presente contestación, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica oral, protegida frente al abuso con una liberación controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para una
5 administración única diaria, caracterizada porque comprende:

- el principio activo y/o al menos una de sus sales o derivados (A) farmacéuticamente aceptables,
 - al menos una sustancia auxiliar fisiológicamente compatible (B), seleccionada
10 del grupo consistente de un polietilenglicol y de los antioxidantes seleccionados del grupo consistente de ácido ascórbico y sales del mismo, butilhidroxi anisol, butilhidroxi tolueno, monotioglicerol, ácido fosfórico, vitamina C, vitamina E, bisulfito de sodio y alfa-tocoferol, en cantidades de 0,003 a 5% en peso;
 - al menos un polímero sintético (C), correspondiente a óxido de polietileno
15 teniendo un peso molecular de entre 1 a 15 millones g/mol en una cantidad desde 35 a 99,9 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosis;
 - opcionalmente al menos un material de matriz de liberación sostenida correspondientes a éteres de celulosa, ésteres de celulosa y resinas acrílicas, seleccionados del grupo consistente entre etilcelulosa, metilcelulosa,
20 hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, poli(met)acrílico y sales, amidas o ésteres de los mismos;
 - opcionalmente al menos un recubrimiento de liberación retardada seleccionada del grupo consistente de poli(met)acrilatos seleccionados a su vez del grupo consistente de poli (C₁₋₄)-alquil (met) acrilatos, poli (C₁₋₄)-dialquilamino-(C₁₋₄)-
25 alquil (met) acrilatos, copolímeros de acrilato de etilo y de metilo metacrilato con una relación molar de monómeros de 2:1, copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trimetilamonio metil metacrilato con una relación molar de monómeros de 1:2:0,1, copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trimetilamonio metil metacrilato con una relación molar de
30 monómeros de 1:2:0,2, o una mezcla de al menos dos de estos copolímeros; polivinilacetatos; alquil celulosas y ésteres de celulosa seleccionadas a su vez de acetato de celulosa y etilcelulosa;
 - opcionalmente al menos una cera (D) de abeja o de carnauba;
- donde la forma de dosis tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N; y
35 donde el componente (C) y el componente opcionalmente presente (D) sirve de matriz de liberación controlada en la cual el componente (A) está embebido.

2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque como sal está presente el clorhidrato, sulfato, bromhidrato, sacarinato, la sal del ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y ácido asparagínico.

3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque como sal está presente el clorhidrato del principio activo.

10

4. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque como derivado del principio activo está presente el correspondiente ester, éter y/o la correspondiente amida.

5. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 a 4, caracterizada porque están presentes los correspondientes estereoisómeros del principio activo.

6. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está presente en forma de un comprimido.

20

7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está presente en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), opcionalmente prensada para obtener comprimidos o introducida en cápsulas.

25

8. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el polióxido de alquileo es un polióxido de metileno, polióxido de etileno y/o polióxido de propileno.

30

9. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque como polímero (C) está presente un polióxido de etileno de peso molecular de 1 a 15 millones g/mol.

10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el componente de polímero (C) se utiliza en una cantidad de entre 20% a 99,9% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

5 11. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADA porque como cera (D) está presente al menos una cera natural, semisintética y/o sintética.

10 12. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA porque presenta coma componente adicional al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso:

a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea,

15 b) al menos un agente que aumenta la viscosidad que, con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente,

c) al menos un antagonista para el principio activo con potencial para crear dependencia,

20 d) al menos un emético,

e) al menos un colorante como agente disuasorio,

f) al menos una sustancia amarga.

25 13. Forma farmacéutica según la reivindicación 12, CARACTERIZADA porque el agente irritante según el componente (a) provoca un escozor, un picor, un estornudo, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones.

30 14. Forma farmacéutica según la reivindicación 12 o 13, CARACTERIZADA porque la droga de sustancia picante es al menos una droga seleccionada del grupa que *consiste* en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rizoma c.*, *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcurmae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri fructus* (pimienta), *Sinapis alba (Erucae) Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en particular preferiblemente al menos una droga seleccionada del

35

grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Pjperis nigri fructus* (pimienta).

15. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 12 a 14,
5 CARACTERIZADA porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide
seleccionado del grupo compuesto por naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalida,
nalmexona y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

16. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 12 a 15,
10 CARACTERIZADA porque el emético según el componente (d) se basa en una o
varias sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana).

17. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 12 a 16,
15 CARACTERIZADA porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga
seleccionada del grupo que comprende aceites aromáticos, , aromas frutales, ,
benzoato de denatonio o sus mezclas de al menos dos componentes.

18. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica según una de
las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADO porque consta de las siguientes
20 etapas:

- mezclar en un mezclador los componentes (A) y (C), opcionalmente (B) y
opcionalmente (D) y opcionalmente los compuestos de matriz de liberación
sostenida, mezclando los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes,
en caso necesario, separadamente con adición del componente (C) y
25 opcionalmente (D);
- granular la mezcla;
- exponer la mezcla al calor previo o simultáneamente a la etapa siguiente;
- moldear la mezcla o mezclas resultante(s) opcionalmente bajo la acción de
una fuerza para obtener la forma farmacéutica hasta lograr una resistencia
30 de al menos 500 N; y
- proveer opcionalmente a la forma farmacéutica de un recubrimiento de
liberación sostenida.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque la
35 granulación se lleva a cabo según un procedimiento de fusión.

20. Procedimiento según la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque la granulación se lleva a cabo según una granulación húmeda.